SIMPONI®, 50 mg
Solution injectable en stylo prérempli
Solution injectable en seringue préremplie

Golimumab

FORMES ET PRESENTATIONS

Solution injectable en stylo prérempli, SmartJect : boîte unitaire.
Solution injectable en seringue préremplie : boîte unitaire.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.

COMPOSITION

Un stylo prérempli de 0,5 ml contient 50 mg de golimumab*.
Une seringue préremplie de 0,5 ml contient 50 mg de golimumab*.

* Anticorps monoclonal humain de type IgG1κ produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant.

Excipients :
Sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Excipients à effet notoire :
Chaque stylo prérempli contient 20,5 mg de sorbitol par dose de 50 mg.
Chaque seringue préremplie contient 20,5 mg de sorbitol par dose de 50 mg.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Polyarthrite rhumatoïde (PR)
Simponi, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX.

Il a été démontré que Simponi, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.

Rhumatisme psoriasique (RP)
Simponi, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.
Il a été démontré que Simponi ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (cf. Propriétés pharmacodynamiques) et améliore la

fonction physique.

Spondylarthrite ankylosante (SA)
Simponi est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Simponi doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique ou de la spondylarthrite ankylosante. Les patients traités par Simponi devront recevoir la carte de signalement Patient.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde
Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.
Simponi doit être administré de manière concomitante avec le MTX.

Rhumatisme psoriasique
Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Spondylarthrite ankylosante
Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré dans ce délai.

Chez les patients pesant plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg (cf. Effets indésirables). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg.

En cas d'oubli d'une prise de Simponi
Si un patient oublie une injection de Simponi le jour prévu, elle doit être effectuée dès que le patient s'en souvient. Les patients doivent recevoir comme instruction de ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée.

La dose suivante devra être administrée d'après le principe suivant :
- si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier mensuel initial.
- si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier mensuel devra être établi à partir de la date de cette injection.

Sujets âgés (≥ 65 ans)
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale et hépatique
Simponi n'a pas été étudié chez cette population de patients. Aucune recommandation de doses ne peut être faite.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Simponi chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Voie sous-cutanée. Après avoir été formés de manière appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Simponi si leur médecin considère que cela est approprié, avec un suivi médical si nécessaire. Les patients doivent recevoir comme instruction d'injecter la quantité totale de Simponi selon les instructions complètes d'administration fournies dans la notice. Pour les instructions d'administration, cf. Précautions particulières d'élimination et manipulation.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Tuberculose (TB) active ou autres infections sévères, telles que sepsis, et infections opportunistes (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA) (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Infections
Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement par Simponi. L'élimination du golimumab pouvant prendre jusqu'à 5 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Simponi ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection grave ou un sepsis (cf. Contre indications).

Simponi ne doit pas être administré à des patients atteints d'une infection active cliniquement importante. Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de Simponi est envisagée chez des patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infection récurrente. Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection.

Les patients traités par anti-TNF présentent un risque plus important de développer une infection grave.
Des infections bactériennes (notamment sepsis et pneumonie), mycobactériennes (notamment TB), fongiques invasives ou opportunistes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées

chez des patients traités par Simponi. Certaines de ces infections graves ont été observées chez des patients sous traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections. Les patients qui développent une nouvelle infection au cours d'un traitement par Simponi doivent être étroitement surveillés et bénéficier d'une évaluation diagnostique complète. L'administration de Simponi doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être initié jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Pour les patients ayant séjourné ou voyagé dans des régions endémiques pour les infections fongiques invasives telles que histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose, le rapport bénéfice/risque du traitement par Simponi doit être soigneusement pris en compte avant l'initiation du traitement.

Tuberculose
Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Simponi. On a pu constater que dans la majorité des cas, la tuberculose était de type extrapulmonaire, localisée ou disséminée.

Avant l'instauration du traitement par Simponi, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente »). Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose ou d'éventuels contacts antérieurs avec un patient atteint de tuberculose et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, tels que l'intradermo-réaction ou l'analyse de sang et une radiographie thoracique, doivent être réalisés chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de signalement patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Simponi ne doit pas être initié (cf. Contre indications).

En cas de suspicion de tuberculose latente, il est conseillé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose. Dans tous les cas décrits ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Simponi doit être soigneusement pris en compte.

Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer un traitement par Simponi et ce, conformément aux recommandations locales.

Chez les patients présentant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose, et présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'initier un traitement par Simponi. La prise d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant d'instaurer un traitement par Simponi chez des patients présentant des antécédents de tuberculose latente ou active pour qui le bon déroulement du traitement ne peut pas être confirmé.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes/symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par Simponi.

Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un anti-TNF, y compris Simponi. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale.

La recherche d'une infection par VHB doit être effectuée avant d'initier un traitement par Simponi. Pour les patients dont le test d'infection au VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de VHB nécessitant un traitement par Simponi pour déceler les signes ou symptômes révélateurs d'une infection active de VHB tout au long du traitement par Simponi et plusieurs mois après la fin de celui-ci. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral conjointement avec un anti-TNF n'est disponible afin de prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par Simponi doit être interrompu et un traitement antiviral efficace avec un traitement complémentaire approprié, doit être instauré.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs
Le rôle potentiel d'un traitement anti-TNF dans le développement des tumeurs malignes est inconnu. Au vu des connaissances actuelles, on ne peut exclure le risque de développer des lymphomes, une leucémie ou d'autres tumeurs malignes chez des patients traités par anti-TNF. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Tumeur maligne pédiatrique
Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement ≤ 18 ans). Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Lymphome et leucémie
Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec tous les anti-TNF, y compris Simponi, le nombre de cas de lymphomes observés était plus important chez les patients recevant un traitement anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Au cours des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par Simponi était plus élevée que celle attendue dans la population générale. Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.

Tumeurs malignes autres que le lymphome
Dans les phases contrôlées des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III dans le traitement de la PR, du RP et de la SA, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans le groupe Simponi et le groupe contrôle.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de Simponi chez des patients atteints d'asthme sévère persistant, plus de tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients traités par Simponi que chez les patients du groupe contrôle (cf. Effets indésirables).

La signification de ce résultat est inconnue.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, plus de tumeurs malignes ont été observées, principalement dans les poumons ou la tête et le cou, chez les patients traités par infliximab que chez les patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Ainsi, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement anti-TNF chez des patients atteints de BPCO ainsi que chez des patients présentant un risque accru de tumeur du fait d'un tabagisme important.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)
Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de nouvelle survenue d'ICC ont été rapportés avec les anti-TNF, y compris Simponi. Lors d'une étude clinique sur un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité due à l'ICC ont été observées. Simponi n'a pas été étudié chez des patients atteints d'ICC. Simponi doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Les patients doivent être étroitement surveillés et Simponi doit être interrompu chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque (cf. Contre-indications).

Atteintes neurologiques
L'utilisation d'anti-TNF, y compris Simponi, a été associée à des cas d'exacerbation ou d'apparition de nouveaux symptômes cliniques et/ou de signes radiographiques de troubles démyélinisants du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et les troubles démyélinisants périphériques. Chez les patients atteints de troubles démyélinisants pré-existants ou récents, le rapport bénéfice/risque d'un traitement anti-TNF doit être pris en compte avant d'initier un traitement par Simponi.
L'arrêt de Simponi devra être envisagé si ces troubles se produisent (cf. Effets indésirables).

Chirurgie
Il n'existe que peu de données de tolérance d'un traitement par Simponi chez des patients qui ont subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie. Il faut tenir compte de la longue demi-vie de Simponi si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient dont l'état requiert une intervention chirurgicale au cours d'un traitement par Simponi doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection, et les mesures appropriées doivent être prises.

Immunosuppression
Il est possible que les anti-TNF, y compris Simponi, affectent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire cellulaire.

Réactions auto-immunes
La déficience relative en TNF-alpha due au traitement anti-TNF peut déclencher une réaction auto-immune. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par Simponi et qu'il présente des anticorps anti-ADN double brin, le traitement par Simponi doit alors être interrompu (cf. Effets indésirables).

Réactions hématologiques
Depuis leur commercialisation, des cas de pancytopénie, leucopénie, neutropénie, anémie aplasique et thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Des cytopénies, y compris une pancytopénie ont rarement été rapportés avec Simponi dans les études cliniques. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis

médical s'ils présentent des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt de Simponi devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

Administration concomitante d'anti-TNF et d'anakinra
Des infections graves et une neutropénie ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'étanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire. En raison de la nature des effets indésirables observés avec cette combinaison thérapeutique, des effets néfastes similaires peuvent également résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. L'association de Simponi et d'anakinra n'est pas recommandée.

Administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept
Dans des études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections y compris d'infections sévères comparativement aux anti-TNF utilisés seuls, sans augmentation du bénéfice clinique. L'association de Simponi et d'abatacept n'est pas recommandée.

Changement d'agents biologiques
Lors du changement d'un agent biologique par un autre, les patients doivent être surveillés pour tous signes d'infection.

Vaccination
Les patients traités par Simponi pourront être vaccinés de manière concomitante, sauf en cas de vaccins vivants (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Fécondité, grossesse et allaitement). Aucune donnée n'est disponible sur la réponse à la vaccination, le risque d'infection ou de transmission de l'infection lors de l'administration de vaccins vivants à des patients traités par Simponi.

Réactions allergiques
Depuis la commercialisation, des réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique) ont été rapportées suite à l'administration de Simponi. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de Simponi. Si une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves surviennent, l'administration de Simponi doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté doit être initié.

Hypersensibilité au latex
Le protège aiguille de la seringue préremplie ou du stylo prérempli est fabriqué à partir de caoutchouc naturel contenant du latex, ce qui peut provoquer des réactions allergiques chez des personnes allergiques au latex.

Populations spéciales

Sujets âgés (≥ 65 ans)
Au cours des études de phase III dans le traitement de la PR, du RP et de la SA, aucune différence globale n'a été observée concernant les effets indésirables (EI), les effets indésirables graves (EIG) et les infections graves chez des personnes âgées de 65 ans ou plus (n=155) traitées par Simponi par rapport aux patients plus jeunes. Toutefois, des précautions et une attention particulière à l'égard de la survenue d'infections doivent être prises lors du traitement des sujets âgés.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude spécifique de Simponi n'a été menée sur des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Simponi doit être utilisé avec précaution chez des sujets atteints de troubles de la fonction hépatique (cf. Posologie et mode d'administration).

Excipients
Simponi contient du sorbitol (E420). Les patients souffrant de pathologies héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Simponi.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante d'anakinra ou d'abatacept
L'association de Simponi et d'anakinra ou d'abatacept n'est pas recommandée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Vaccins vivants
Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec Simponi (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Fécondité, grossesse et allaitement).

Méthotrexate
Bien que l'administration concomitante de MTX permette d'obtenir des concentrations résiduelles stabilisées supérieures de Simponi chez les patients atteints de PR, RP ou de SA, les données ne suggèrent pas la nécessité d'ajuster ni la dose de Simponi, ni celle du MTX (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Femmes en âge d'avoir des enfants
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par golimumab.

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de golimumab chez la femme enceinte. En raison de l'inhibition du TNF, golimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Des études réalisées sur l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (cf. Données de sécurité préclinique). L'utilisation de golimumab chez la femme enceinte n'est pas recommandée ; golimumab doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité.

Golimumab traverse la barrière placentaire. Des anticorps ont été détectés jusqu'à 6 mois dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par un anticorps monoclonal anti-TNF au cours de la grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants aux

nourrissons exposés *in utero* au golimumab dans les 6 mois suivant la dernière injection de golimumab à la mère au cours de la grossesse (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Allaitement
On ignore si golimumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé systématiquement après ingestion. Il a été montré que golimumab passait dans le lait maternel des singes et, comme de nombreuses immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par golimumab.

Fécondité
Aucune étude de fécondité chez l'animal n'a été réalisée avec golimumab. Une étude de fécondité chez la souris, utilisant un anticorps analogue qui inhibe sélectivement l'activité fonctionnelle du TNFα de la souris, n'a montré aucun effet pertinent sur la reproduction (cf. Données de sécurité préclinique).

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Simponi peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après l'administration de Simponi (cf. Effets indésirables).

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de tolérance
Lors des études contrôlées de phase III dans le traitement de la PR, du RP et de la SA, l'effet indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté au cours des 16 semaines était l'infection des voies respiratoires hautes, observée chez 7,2 % des patients traités par golimumab contre 5,8 % des patients témoins. Les EI les plus graves, rapportés sous Simponi étaient des infections graves (y compris sepsis, pneumonie, TB, infections fongiques invasives et infections opportunistes), troubles démyélinisants, lymphome, réactivation du VHB, ICC, processus auto-immuns (syndrome lupique « type lupus ») et réactions hématologiques (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables
Les EI observés lors d'études cliniques et rapportés depuis la commercialisation dans le monde sont listés dans le tableau 1. Au sein des systèmes classe-organe, les effets indésirables sont listés par fréquence en utilisant la convention suivante : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; Très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1
Liste sous forme de tableau des EI

Infections et infestations Très fréquent :	Infection des voies respiratoires hautes

	(nasopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite)
Fréquent :	Infections bactériennes (telle que cellulite), infections virales (telles que grippe et herpès), bronchite, sinusite, infections fongiques superficielles
Peu fréquent :	Choc septique, sepsis, tuberculose, infection des voies respiratoires basses (telle que pneumonie), infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [histoplasmose, coccidioïmycoses, pneumocystose], infection bactérienne, mycobactérienne atypique et protozoaire), pyélonéphrite, abcès, arthrite bactérienne, bursite infectieuse
Rare :	Réactivation de l'hépatite B
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Peu fréquent :	Tumeurs (telles que cancer de la peau, carcinome à cellules squameuses et naevus malin)
Rare :	Lymphome, leucémie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	Anémie
Peu fréquent :	Leucopénie, thrombocytopénie
Rare :	Pancytopénie
Inconnu :	Anémie aplasique*
Affections du système immunitaire	
Fréquent :	Réactions allergiques (bronchospasme, hypersensibilité, urticaire), auto-anticorps positif
Rare :	Réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique), vascularite (systémique), sarcoïdose
Affections endocriniennes	
Peu fréquent :	Trouble thyroïdien (tels que hypothyroïdie, hyperthyroïdie et goitre)
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent :	Augmentation du taux de glucose dans le sang, augmentation des lipides
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Dépression, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Vertiges, paresthésies, céphalées
Peu fréquent :	Troubles démyélinisants (central et périphérique), troubles de l'équilibre, dysgueusie
Affections oculaires	
Peu fréquent :	Troubles visuels (tels que vision floue et diminution de l'acuité visuelle), conjonctivite, allergie oculaire (tels que prurit et irritation)
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Insuffisance cardiaque congestive (apparition de

	novo ou aggravation), arythmie, troubles ischémiques des artères coronaires
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypertension
Peu fréquent :	Thrombose (telles que thrombose veineuse profonde et aortique), syndrome de Raynaud, rougeur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent :	Asthme et symptômes associés (tels que sifflements et hyperactivité bronchique)
Rare :	Maladie pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Constipation, dyspepsie, douleur gastro-intestinale et abdominale, nausées
Peu fréquent :	Troubles inflammatoires gastro-intestinaux (tels que gastrite et colite), reflux gastro-oesophagien, stomatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase
Peu fréquent :	Cholélithiase, troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Alopécie, dermatite, prurit, rash
Peu fréquent :	Psoriasis (apparition de novo ou aggravation d'un psoriasis pré-existant, palmaire/plantaire et pustuleux), urticaire, vascularite (cutanée)
Rare :	Exfoliation de la peau
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Rare :	Syndrome lupique
Affections rénales et urinaires	
Peu fréquent :	Troubles de la vessie
Rare :	Troubles rénaux
Affections des organes de reproduction et des seins	
Peu fréquent :	Troubles mammaires, troubles du cycle menstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	Pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection (telle qu'érythème au site d'injection, urticaire, induration, douleur, hématome, prurit, irritation et paresthésie), altération des facultés de guérison, gêne thoracique
Blessure, empoisonnement et opérations compliquées	
Peu fréquent :	Fractures osseuses
* Observés avec d'autres anti-TNF, mais pas observés dans des études cliniques avec golimumab	

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections
L'infection des voies respiratoires hautes a été l'effet indésirable le plus fréquemment observé lors des études combinées de phase III pour le traitement de la PR, du RP et de la SA jusqu'à la semaine 16, survenant chez 7,2 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 26,3 ; IC de 95 % : 22,1, 31,2) comparé à 5,8 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 22,9 ; IC de 95 % : 16,6, 30,7). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 3 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections des voies respiratoires hautes était de 17,4 évènements ; IC de 95 % : 16,4, 18,6 chez les patients traités par golimumab.

Lors des études contrôlées de phase III dans le traitement de la PR, du RP et de la SA jusqu'à la semaine 16, des infections ont été observées chez 28,3 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 128,0 ; IC de 95 % : 118,3, 138,2) comparé à 24,7 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 116,6 ; IC de 95 % : 101,8, 132,9). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 3 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections était de 96,0 évènements ; IC de 95 % : 93,5, 98,6 chez les patients traités par golimumab.

Lors des études contrôlées de phase III chez des patients atteints de PR, de RP et de SA jusqu'à la semaine 16, des infections sévères ont été observées chez 1,4 % des patients traités par golimumab et 1,3 % des patients du groupe contrôle. Jusqu'à la semaine 16, l'incidence des infections graves pour 100 sujets-année était de 7,4 ; IC de 95 % : 4,6, 11,1 pour le groupe golimumab 100 mg ; 3,3 ; IC de 95 % : 1,3, 6,9 pour le groupe golimumab 50 mg et 4,2 ; IC de 95 % : 1,8, 8,2 pour le groupe placebo. Les infections sévères observées chez les patients traités par golimumab comprenaient tuberculose, infections bactériennes y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives et autres infections opportunistes. Certaines de ces infections ont été mortelles. Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques de phase II et de phase III dans le traitement de la PR, du RP et de la SA avec un suivi médian d'approximativement 3 ans, il y avait une plus grande incidence d'infections graves, incluant les infections opportunistes et la TB chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. L'incidence pour 100 sujets-année de toutes les infections graves était de 5,1 ; IC de 95 % : 4,4, 5,9, chez les patients recevant golimumab 100 mg et de 3,0 ; IC de 95 % : 2,4, 3,8 chez les patients recevant golimumab 50 mg.

Tumeurs malignes

Lymphome
Au cours des parties contrôlées des études cliniques de phase IIb et de phase III, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par Simponi atteints de PR, de RP et de SA au cours d'approximativement 3 années de suivi a été supérieure à celle attendue dans la population générale. Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 3 ans, une plus grande incidence de lymphome a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. Un lymphome a été diagnostiqué chez 7 sujets (1 dans le groupe traité par golimumab 50 mg et 6 dans les groupes traités par golimumab 100 mg) avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,04 (0,00, 0,24) et 0,18 (0,06, 0,38) évènement pour

golimumab 50 mg et 100 mg respectivement et 0,00 (0,00, 0,84) évènement pour le groupe placebo. La majorité des lymphomes est survenue au cours de l'étude GO-AFTER, qui incluait des patients exposés auparavant à des anti-TNF, atteints d'une maladie de durée plus longue et réfractaire à plus de traitements. (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Tumeurs malignes autres que le lymphome
Dans les parties contrôlées des études cliniques sur Simponi de phase IIb et de phase III dans le traitement de la PR, du RP et de la SA, au cours d'approximativement 3 années de suivi, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans les groupes Simponi et dans le groupe contrôle.

Au cours d'approximativement 3 années de suivi lors des études de phase IIb et de phase III sur les indications rhumatologiques, un cancer de la peau autre que le mélanome a été diagnostiqué chez 33 sujets (5 dans le groupe placebo, 10 dans le groupe golimumab 50 mg et 18 dans le groupe golimumab 100 mg) avec une incidence (IC de 95 %) par 100 sujets-année de suivi de 0,49 (0,33, 0,71) pour les groupes golimumab combinés et 1,40 (0,46, 3,28) pour le groupe placebo.

Au cours d'approximativement 3 années de suivi lors des études de phase IIb et de phase III sur les indications rhumatologiques, des tumeurs malignes en plus d'un cancer de la peau autre que le mélanome et d'un lymphome ont été diagnostiquées chez 34 sujets (2 dans le groupe placebo, 18 dans le groupe golimumab 50 mg et 14 dans le groupe golimumab 100 mg) avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,56 (0,38, 0,79) pour les groupes golimumab combinés et 0,56 (0,07, 2,02) pour le groupe placebo. (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Cas rapportés lors d'études cliniques dans l'asthme
Lors d'une étude clinique exploratoire, les patients atteints d'asthme persistant sévère ont reçu une dose de charge de golimumab (150 % de la dose de traitement attribuée) par voie sous-cutanée à la semaine 0 suivie d'une dose de golimumab 200 mg, de golimumab 100 mg ou de golimumab 50 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée jusqu'à la semaine 52. Huit tumeurs malignes dans le groupe de traitement golimumab combiné (n=230) et aucun dans le groupe placebo (n=79). Un lymphome a été rapporté chez 1 patient, un cancer de la peau autre que le mélanome chez 2 patients et d'autres tumeurs malignes chez 5 patients. Aucun groupement spécifique selon un type quelconque de tumeur maligne n'a été défini.

Au cours de la phase contrôle versus placebo de l'essai clinique, l'incidence (IC de 95 %) de toutes les tumeurs malignes par 100 sujets-année de suivi était de 3,19 (1,38, 6,28) dans le groupe golimumab. Dans cette étude, l'incidence (IC de 95 %) par 100 sujets-année de suivi chez les sujets traités par golimumab était de 0,40 (0,01, 2,20) pour le lymphome, 0,79 (0,10, 2,86) pour les cancers de la peau autre que le mélanome et 1,99 (0,64, 4,63) pour les autres tumeurs malignes. Pour les sujets sous placebo, l'incidence (IC de 95 %) par 100 sujets-année de suivi de ces tumeurs malignes était de 0,00 (0,00, 2,94). La signification de ce résultat est inconnue.

Atteintes neurologiques
Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques de Phase II dans le traitement de la PR et de phase III dans le traitement de la PR, du RP et de la SA avec un suivi médian d'approximativement 3 ans, une plus grande incidence des troubles

démyélinisants a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparée aux patients recevant golimumab 50 mg (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Augmentation du taux des enzymes hépatiques
Lors d'études contrôlées de phase III jusqu'à la semaine 16, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x la limite normale supérieure (LNS)) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et les patients du groupe contrôle lors des études sur la PR et le RP (22,1 % à 27,4 % des patients) ; dans l'étude sur la SA, une légère augmentation du taux d'ALAT a été observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (25,6 %) que chez les patients du groupe contrôle (3,9 %). Au cours d'approximativement 3 années de suivi, l'incidence de la légère augmentation du taux d'ALAT était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle lors des études sur la PR et le RP. Dans la population atteinte de SA, l'incidence de la légère augmentation du taux d'ALAT était supérieure chez les patients traités par golimumab que chez les patients du groupe contrôle.

Lors des études sur la PR et la SA jusqu'à la semaine 16, l'augmentation du taux d'ALAT ≥ à 5 x LNS était peu fréquente et observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (0,4 % à 0,9 %) que de patients du groupe contrôle (0,0 %). Cette tendance n'a pas été observée dans la population atteinte de RP. Au cours d'approximativement 3 années de suivi, l'incidence d'une légère augmentation du taux d'ALAT ≥ de 5 x LNS était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle lors des études de phase III sur la PR, le RP et la SA. En général, ces augmentations ont été asymptomatiques et les anomalies ont diminué ou se sont résolues soit en maintenant, soit en interrompant le traitement par golimumab, soit en modifiant la prise de médicaments concomitants.

Au cours des études de phase II et de phase III sur la PR, le RP et la SA, un patient présentant des anomalies hépatiques pré-existantes et recevant des traitements pouvant y être associés, a reçu golimumab et a développé une hépatite fatale non infectieuse accompagnée d'une jaunisse. Le rôle de golimumab comme facteur associé ou aggravant ne peut pas être exclu.

Réactions au site d'injection
Des réactions au site d'injection ont été observées lors des études contrôlées de phase III jusqu'à la semaine 16 sur la PR, le RP et la SA chez 5,8 % des patients traités par golimumab par rapport à 2,2 % chez les patients du groupe contrôle. La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection. La majorité des réactions au site d'injection étaient légères ou modérées, et la manifestation la plus fréquente a été un érythème au site d'injection. Les réactions au site d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

Lors des études contrôlées de phase IIb et III sur la PR, le RP, la SA et l'asthme persistant sévère, aucun patient traité par golimumab n'a développé de réaction anaphylactique.

Auto-anticorps
Lors des études de phase III sur la PR, le RP et la SA au cours d'une année de suivi, 4,0 % des patients traités par golimumab et 2,6 % des patients du groupe contrôle ont développé des anticorps anti-nucléaires (à des titres de 1/160 ou supérieurs). La fréquence des anticorps anti-ADN double brin au bout d'un an de suivi chez les patients anti-ADN double brin négatif

au début de l'étude était peu fréquente.

SURDOSAGE

Des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre d'une étude clinique sans apparition de toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'initier immédiatement un traitement symptomatique approprié.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF-α), code ATC : L04AB06

Mécanisme d'action
Golimumab est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF-α humain, ce qui empêche la liaison du TNF-α à ses récepteurs.

Effets pharmacodynamiques
Il a été montré que la liaison du TNF humain au golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF-α, des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules endothéliales humaines. *In vitro*, la sécrétion induite par le TNF d'interleukine (IL)-6, IL-8 et du facteur de croissance GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) par les cellules endothéliales humaines était également inhibée par le golimumab.

Une amélioration des taux de protéine C-réactive (CRP) a été observée comparativement aux groupes placebo et le traitement par Simponi a permis d'obtenir des réductions significatives des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par rapport au traitement de référence. De plus, les taux de TNF-α ont été réduits chez les patients atteints de PR et de SA et les taux d'IL-8 ont été réduits chez les patients atteints de RP. Ces modifications ont été rapportées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi et se sont généralement maintenues jusqu'à la semaine 24.

Efficacité clinique

Polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité de Simponi a été démontrée lors de trois études multicentriques, randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo chez plus de 1 500 patients âgés de $\geq$ 18 ans et atteints de PR active modérée à sévère selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection. Les patients présentaient au moins 4 articulations gonflées et 4 articulations douloureuses. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

L'étude GO-FORWARD a évalué 444 patients atteints de PR active malgré une dose stable

d'au moins 15 mg/semaine de MTX et n'ayant encore jamais été traités par un anti-TNF. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'association placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Après la semaine 24, les patients recevant l'association placebo + MTX sont passés par le bras Simponi 50 mg + MTX. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long terme.

L'étude GO-AFTER a évalué 445 patients ayant été précédemment traités avec un ou plusieurs anti-TNF, l'adalimumab, l'étanercept ou l'infliximab. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. Les patients étaient autorisés à poursuivre en association un traitement par DMARD avec le MTX, la sulfasalazine (SSZ), et/ou l'hydroxychloroquine (HCQ) au cours de l'étude. Les raisons d'arrêt des précédents traitements par anti-TNF étaient un manque d'efficacité (58 %), un problème de tolérance (13 %) et/ou des raisons autres que la tolérance ou l'efficacité (29 %, principalement pour des raisons financières).

L'étude GO-BEFORE a évalué 637 patients atteints de PR active, naïfs de MTX et n'ayant pas été traités auparavant par un anti-TNF. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. À la semaine 52, les patients sont rentrés dans une phase d'extension en ouvert à long terme, ceux qui recevaient du placebo + MTX et qui avaient au moins une articulation douloureuse ou enflée sont passés à Simponi 50 mg + MTX.

Dans l'étude GO-FOWARD, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse à l'ACR 20 à la semaine 14 et l'amélioration du score du *Health Assessment Questionnaire* (HAQ, Questionnaire de Qualité de vie) à la semaine 24. Dans l'étude GO-AFTER, le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14. Dans l'étude GO-BEFORE, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 50 à la semaine 24 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score de Sharp modifié par van der Heijde (vdH-S) à la semaine 52. En plus du/des critère(s) principal(aux), d'autres évaluations de l'impact du traitement par Simponi sur les signes et symptômes de l'arthrite, la fonction physique et la qualité de vie liée à l'état de santé ont été effectuées.

En général, aucune différence significative d'un point de vue clinique dans les mesures de l'efficacité n'a été observée entre les schémas Simponi 50 mg et 100 mg associés au MTX.

Signes et symptômes
Les résultats clés basés sur l'ACR pour Simponi 50 mg aux semaines 14, 24 et 52 pour GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE sont indiqués dans le Tableau 2 et sont décrits ci-dessous. Des résultats ont été observés lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi.

Dans l'étude GO-FORWARD, parmi les 89 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 48 étaient toujours sous ce traitement à la semaine 104. Parmi ces sujets, 40, 33 et 24 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70 à la semaine 104.

Dans l'étude GO-AFTER, le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 chez les patients traités par Simponi était supérieur à celui chez les patients sous placebo, quelle que soit la raison invoquée pour l'arrêt du traitement du ou des précédents traitements anti-TNF.

Tableau 2
Résultats clés d'efficacité obtenus des parties contrôlées des études GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE.

	GO-FORWARD PR active malgré le MTX		GO-AFTER PR active, traitée précédemment par un ou plusieurs anti-TNF		GO-BEFORE PR active, naïve de MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
Répondeurs, % de patients						
ACR 20						
Semaine 14	**33 %**	**55 %***	**18 %**	**35 %***	NA	NA
Semaine 24	28 %	60 %*	16 %	31% p=0,002	49 %	62 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Semaine 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p=0,021	NA	NA
Semaine 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	**29 %**	**40 %**
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Semaine 14	4 %	14 % p=0,008	2 %	10 % p=0,005	NA	NA
Semaine 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p=0,009	16 %	24 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

a n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.
* $p \leq 0,001$
NA : Non Applicable

Dans l'étude GO-BEFORE, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère (combinaison des bras Simponi 50 mg et Simponi 100 mg + MTX vs MTX seul), l'évaluation principale de l'ACR 50 n'était pas statistiquement significative à la semaine 24 (p=0,053). À la semaine 52, dans l'ensemble de la population, le pourcentage de patients du bras Simponi 50 mg + MTX ayant une réponse ACR était généralement plus élevé mais pas significativement différent par rapport au bras MTX seul (voir Tableau 2). Des analyses supplémentaires ont été effectuées dans des sous-populations représentatives de la population indiquée de patients atteints de PR active, sévère et évolutive. Généralement, un effet plus important du bras Simponi 50 mg + MTX versus MTX seul a été démontré dans la population indiquée comparé à l'ensemble de la population.

Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, des résultats significatifs d'un point de vue clinique et statistique du *Disease Activity Scale* (DAS) 28 ont été observés à chaque point d'évaluation prédéfini, à la semaine 14 et à la semaine 24 ($p \leq 0,001$). Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, la réponse DAS 28 était maintenue jusqu'à la semaine 104.

Dans l'étude GO-BEFORE, la réponse clinique majeure, définie par le maintien d'une réponse ACR 70 pendant 6 mois consécutifs, a été mesurée. À la semaine 52, 15 % des patients du bras Simponi 50 mg + MTX ont atteint la réponse clinique majeure versus 7 % des patients du

bras placebo + MTX (p=0,018). Parmi les 159 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 96 étaient toujours traités à la semaine 104. Parmi ces derniers, 85, 66 et 53 patients avaient une réponse ACR 20/50/70 respectivement, à la semaine 104.

Réponse radiographique
Dans l'étude GO-BEFORE, l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S, score composite des lésions structurelles qui mesure à la radiographie le nombre et la taille des érosions articulaires et le degré de pincement de l'interligne articulaire des mains/poignets et des pieds, a été utilisé pour évaluer le degré des lésions structurelles. Les résultats clés de Simponi 50 mg, à la semaine 52, sont présentés dans le Tableau 3.

Le nombre de patients sans nouvelle érosion ou avec une modification par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S ≤ 0 était significativement plus élevé dans le bras Simponi comparé au bras témoin (p=0,003). Les effets radiographiques observés à la semaine 52 ont été maintenus jusqu'à la semaine 104.

Tableau 3
Variations moyennes (DS) radiographiques par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S à la semaine 52 dans l'ensemble de la population de l'étude GO-BEFORE

	Placebo + MTX	**Simponi 50 mg + MTX**
n[a]	**160**	**159**
Score total		
État initial	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modification par rapport à l'état initial	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)[*]
Score d'érosion		
État initial	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modification par rapport à l'état initial	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Score JSN		
État initial	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modification par rapport à l'état initial	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)[**]

[a] n indique le nombre de patients randomisés
[*] p=0,015
[**] p=0,044

Fonction physique et qualité de vie associée à l'état de santé
La fonction physique et le handicap lié à la maladie ont été évalués par un critère principal distinct basé sur la composante handicap lié à la maladie du questionnaire de qualité de vie (HAQ) dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER. Lors de ces études, Simponi a démontré une amélioration significative d'un point de vue clinique et statistique du score HAQ entre l'inclusion et la semaine 24 comparé aux patients du groupe contrôle. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration du score HAQ était maintenue jusqu'à la semaine 104.

Dans l'étude GO-FORWARD, des améliorations significatives d'un point de vue clinique et statistique ont été démontrées à la semaine 24 concernant la qualité de vie associée à l'état de santé mesurée par la composante physique du score SF-36 chez les patients traités par Simponi versus placebo. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration de la composante physique du score

SF-36 était maintenue jusqu'à la semaine 104. Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, il a été observé une amélioration statistiquement significative de la fatigue mesurée par l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue (FACIT-F, *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*).

Rhumatisme psoriasique
La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-REVEAL) auprès de 405 adultes atteints de RP actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses) malgré un traitement anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) ou DMARD. Un RP avait été diagnostiqué chez les patients de cette étude depuis au moins 6 mois et ceux-ci avaient un psoriasis de degré au moins léger. Des patients de chacun des sous-types de rhumatisme psoriasique ont été inclus, y compris l'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde (43 %), l'arthrite périphérique asymétrique (30 %), l'arthrite digitale interphalangienne distale - IPD (15 %), la spondylite avec arthrite périphérique (11 %) et l'arthrite mutilante (1 %). Un précédent traitement par anti-TNF n'était pas admis. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients ont été assignés par randomisation au placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. A partir de la semaine 24, les patients recevant le placebo sont passés dans le bras Simponi 50 mg. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long-terme. Environ quarante-huit pour cent des patients ont continué à prendre des doses stables de méthotrexate (≤ 25 mg/semaine). Les critères co-principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié dans le RP à la semaine 24.

En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg.

Signes et symptômes
Les résultats clés pour le dosage de 50 mg aux semaines 14 et 24 sont indiqués dans le Tableau 4 et sont décrits ci-dessous.

Tableau 4
Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n[a]	113	146
Répondeurs, % de patients		
ACR 20		
Semaine 14	**9 %**	**51 %**
Semaine 24	12 %	52 %
ACR 50		
Semaine 14	2 %	30 %
Semaine 24	4 %	32 %
ACR 70		
Semaine 14	1 %	12 %
Semaine 24	1 %	19 %
PASI[b] 75[c]		
Semaine 14	3 %	40 %
Semaine 24	1 %	56 %

* $p < 0,05$ pour toutes les comparaisons ;
a n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour

	Placebo	Simponi 50 mg*
chaque critère principal peut varier selon le moment. *b* *Score PASI (Psoriasis Area and Severity Index)* *c* D'après le sous-groupe de patients avec ≥ 3 % de BSA, 79 patients (69,9 %) dans le groupe placebo et 109 (74,3 %) dans le groupe Simponi 50 mg.		

Des réponses ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi. Des réponses ACR 20 comparables à la semaine 14 ont été observées chez des patients atteints d'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde et d'arthrite périphérique asymétrique, sous-types de RP. Le nombre de patients atteints d'autres sous-types de RP était trop faible pour permettre une évaluation significative. Les réponses observées dans les groupes traités par Simponi étaient comparables chez les patients recevant du MTX de manière concomitante et ceux n'en recevant pas. Parmi les 146 patients randomisés dans le bras Simponi 50 mg, 70 étaient toujours sous traitement à la semaine 104. Parmi ces 70 patients, 64, 46 et 31 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70.

Des réponses DAS28 statistiquement significatives ont également été observées aux semaines 14 et 24 ($p<0,05$).

A la semaine 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (telles que le nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite) ont été observées chez les patients traités par Simponi. Le traitement par Simponi a permis d'obtenir des améliorations significatives de la fonction physique évaluée par le HAQ, ainsi que des améliorations significatives de la qualité de vie mesurée par les scores globaux des composantes physiques et mentales du SF-36. Parmi les patients restants dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS28 et HAQ étaient maintenues jusqu'à la semaine 104.

Réponse radiographique
La destruction articulaire à la fois des mains et des pieds a été évaluée radiographiquement par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S modifié dans le RP par addition des articulations digitales interphalangiennes distales de la main (IPD).

A la semaine 24, le traitement par Simponi 50 mg a réduit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié comparé au traitement par placebo (le score moyen + l'écart-type était de 0,27 + 1,3 dans le groupe placebo versus -0,16 + 1,3 dans le groupe Simponi ; $p = 0,001$). Les données radiographiques des 52 semaines étaient disponibles pour 126 patients, sur les 146 randomisés dans le bras Simponi 50 mg, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. A la semaine 104, les données radiographiques étaient disponibles pour 114 patients, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales.

Spondylarthrite ankylosante
La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-RAISE) chez 356 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active (définie par le score BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI] score ≥ 4 et une EVA pour des

douleurs dorsales totales ≥ 4, sur une échelle de 0 à 10 cm). Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'une maladie active malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS ou DMARD et n'avaient encore jamais été traités par anti-TNF. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg et étaient autorisés à poursuivre leur traitement DMARD de façon concomitante (MTX, SSZ et/ou HCQ). Le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ASAS 20 (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*) à la semaine 14. Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 24.

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg sont indiqués dans le Tableau 5 et sont décrits ci-dessous. En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg.

Tableau 5
Résultats clés d'efficacité obtenus lors de l'essai GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n[a]	78	138
Répondeurs, % de patients		
ASAS 20		
Semaine 14	**22 %**	**59 %**
Semaine 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Semaine 14	15 %	45 %
Semaine 24	15 %	44 %
ASAS 5/6		
Semaine 14	8 %	50 %
Semaine 24	13 %	49 %

* $p \leq 0{,}001$ pour toutes les comparaisons
[a] n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment

Des réponses BASDAI 50, 70 et 90 statistiquement significatives ($p \leq 0{,}017$) ont également été observées aux semaines 14 et 24. Des améliorations des mesures clés de l'activité de la maladie ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24. Une efficacité comparable a été observée chez les patients, indépendamment de l'utilisation de DMARD (MTX, sulfasalazine et/ou hydroxychloroquine), de l'antigène HLA-B27 ou du taux initial de CRP évalués par les réponses ASAS 20 à la semaine 14.

Il résulte du traitement par Simponi une amélioration significative de la fonction physique évaluée par les variations du BASFI entre la semaine 0 et les semaines 14 et 24. La qualité de vie mesurée selon la composante physique du score SF-36 a été également améliorée significativement aux semaines 14 et 24.

Immunogénicité
Au cours des études de phase III sur la PR, le RP et la SA jusqu'à la semaine 52, les anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 5 % (105/2 115) des patients traités par golimumab et, pour ceux testés, presque tous les anticorps étaient neutralisants *in vitro*. Des taux comparables ont été constatés pour les indications rhumatologiques. Il résulte de l'association

du MTX au traitement une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans MTX (environ 3 % [41/1 262] versus 8 % [64/853], respectivement).

La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection, cependant, le faible nombre de patients positifs aux anticorps anti-golimumab limite la capacité à tirer des conclusions définitives concernant la relation entre les anticorps anti-golimumab et l'efficacité clinique ou la tolérance (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Étant donné que les analyses d'immunogénicité sont spécifiques du produit et du test utilisé, la comparaison des taux d'anticorps avec ceux issus d'autres produits est inappropriée.

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Simponi dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la spondylarthrite ankylosante et la polyarthrite rhumatoïde (cf. Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Simponi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'arthrite juvénile idiopathique et le rhumatisme psoriasique (cf. Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Absorption
À la suite d'une administration unique par voie sous-cutanée de golimumab à des sujets sains ou des patients atteints de PR, le délai médian pour atteindre les concentrations sériques maximum (T_{max}) variait de 2 à 6 jours. Une injection sous-cutanée de 50 mg de golimumab à des sujets sains a permis d'obtenir une concentration sérique maximum moyenne (C_{max}) $\pm$ écart-type de 3,1 $\pm$ 1,4 μg/ml.

À la suite d'une injection unique sous-cutanée de 100 mg, l'absorption de golimumab était comparable dans la partie haute du bras, l'abdomen et les cuisses, avec une biodisponibilité absolue moyenne de 51 %. Étant donné que golimumab a présenté une PK quasi-proportionnelle à la dose suite à une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité absolue de la dose de golimumab 50 mg devrait être comparable.

Distribution
A la suite d'une administration unique intraveineuse, le volume moyen de distribution était 115 $\pm$ 19 ml/kg.

Elimination
La clairance systémique du golimumab était estimée à 6,9 ± 2,0 ml/jour/kg. La demi-vie terminale était estimée à environ 12 $\pm$ 3 jours chez des sujets sains et des valeurs comparables ont été observées chez des patients atteints de PR, de RP ou de SA.

Lorsque 50 mg de golimumab est administrée par voie sous-cutanée à des patients atteints de

PR, de RP ou de SA toutes les 4 semaines, les concentrations sériques atteignent un état d'équilibre à la semaine 12. L'association du MTX à 50 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines a permis d'obtenir une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables (± écart-type) d'environ 0,6 ± 0,4 μg/ml chez des patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX, et environ 0,5 ± 0,4 μg/ml chez des patients atteints de RP actif et environ 0,8 ± 0,4 μg/ml chez des patients atteints de SA.

Les patients atteints de PR, de RP ou de SA n'ayant pas reçu de MTX de manière concomitante ont obtenu des concentrations résiduelles stables de golimumab environ 30 % inférieures à celles des patients ayant reçu golimumab avec du MTX. Chez un nombre limité de patients atteints de PR traités par golimumab sous-cutané sur une période de 6 mois, l'utilisation concomitante du MTX a réduit la clairance apparente du golimumab d'approximativement 36 %. Toutefois, l'analyse pharmacocinétique de population a révélé que l'utilisation concomitante d'AINS, de corticostéroïdes oraux ou de sulfasalazine n'a pas influencé la clairance apparente du golimumab.

Les patients ayant développé des anticorps anti-golimumab présentaient généralement de faibles concentrations sériques résiduelles stables de golimumab (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

Linéarité
Golimumab a permis d'obtenir des données pharmacocinétiques quasi-proportionnelles à la dose chez les patients atteints de PR avec des dosages allant de 0,1 à 10,0 mg/kg à la suite d'une dose unique administrée par voie intraveineuse.

Effet du poids sur la pharmacocinétique
Il y avait une tendance à une augmentation de la clairance apparente du golimumab corrélée à l'augmentation du poids (cf. Posologie et mode d'administration).

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude sur la mutagénicité, la fertilité chez l'animal ni sur la cancérogenèse à long-terme n'a été réalisée sur golimumab.

Dans une étude sur la fertilité et la fonction reproductive en général chez la souris, l'utilisation d'un anticorps analogue qui inhibe de manière sélective l'activité fonctionnelle du TNFα de la souris, le nombre de souris gestantes avait été réduit. On ne sait pas encore si ce résultat était dû à des effets sur les mâles et/ou les femelles. Dans une étude de toxicité pour le développement menée sur des souris après l'administration du même anticorps analogue et chez des singes cynomolgus prenant du golimumab, aucun signe de toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité n'a été décelé.

CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
Conserver le stylo/la seringue prérempli(e) dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Simponi ne doit pas être utilisé si la solution jaunit, est trouble ou si elle contient des particules étrangères visibles.

INCOMPATIBILITES

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION

Stylo prérempli
Simponi est fourni sous forme de stylo prérempli à usage unique appelé SmartJect. Chaque boîte de Simponi est fournie avec la notice d'utilisation qui décrit de façon complète le mode d'emploi du stylo. Après avoir retiré le stylo prérempli du réfrigérateur, il doit être maintenu à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection de Simponi. Le stylo ne doit pas être secoué.

Seringue préremplie
Simponi est fourni sous forme de seringue préremplie à usage unique. Chaque boîte de Simponi est fournie avec la notice d'utilisation qui décrit de façon complète le mode d'emploi de la seringue. Après avoir retiré la seringue préremplie du réfrigérateur, elle doit être maintenue à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection de Simponi. La seringue ne doit pas être secouée.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune et peut contenir quelques petites particules de protéine translucides ou blanches. Cet aspect n'est pas inhabituel pour les solutions contenant des protéines.

La notice située dans l'emballage contient toutes les instructions de préparation et d'administration de Simponi en stylo/seringue prérempli(e).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Liste I – Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Médicament d'exception (prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique).

1 stylo prérempli AMM EU/1/09/546/001 (2009, rév. septembre 2012) – Code CIP 3400939730745
1 seringue préremplie AMM EU/1/09/546/003 (2009, rév. septembre 2012) – Code CIP 3400939730974
Prix : 937,23 € (boîte unitaire : seringue ; stylo).

Remboursement par la Sécurité Sociale à 65 %.
Non pris en charge par l'assurance maladie dans la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le méthotrexate.
Agréé à l'usage des Collectivités.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

(SIM/mcc-1209-1)

Titulaire de l'AMM : Janssen Biologics B.V.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Représentant local : **MSD France**
34 avenue Léonard de Vinci - 92400 Courbevoie
Tél. : 01 80 46 40 40

MSD France traite des données personnelles dans le cadre de ses relations avec les professionnels de santé et notamment pour mener des actions de formation ou d'information, conduire des études de marché, mettre en place des collaborations scientifiques ou des actions de recherche, ainsi qu'éventuellement à des fins de conformité légale et réglementaire et de relations commerciales.
Ces données peuvent être communiquées aux sociétés du groupe Merck & Co, Inc. en France, à son bureau européen, ainsi qu'à la Maison Mère de MSD France, Merck Sharp & Dohme, Corp. (Etats-Unis d'Amérique), en particulier dans le cadre de ses activités de consolidation et de contrôle de la gestion financière des sociétés du Groupe et afin d'en assurer la conformité légale et réglementaire. A ce titre, Merck Sharp & Dohme Corp. a adhéré à la Sphère de sécurité («Safe Harbor»), dont les principes garantissent une protection adéquate de vos données personnelles. En cas de transfert subséquent vers des pays ne disposant pas de réglementation protectrice des données personnelles, Merck Sharp & Dohme Corp. s'assurera contractuellement que les données continueront à bénéficier d'une protection équivalente aux principes du Safe Harbor. Les données peuvent également être communiquées à des entreprises dans le cadre d'accords de développement ou de commercialisation, y compris dans le cadre d'opérations de rapprochement, et notamment à des ayants-droit ou repreneurs dans le cadre du transfert de certaines activités.
Conformément aux articles 38 et suivants de la loi «Informatique et Libertés», vous disposez d'un droit d'accès et de rectification quant aux données à caractère personnel vous concernant, du droit de vous opposer, pour des raisons légitimes, à ce que vos données fassent l'objet d'un traitement, ainsi que du droit de vous opposer à leur utilisation à des fins de prospection. Vous pouvez exercer ces droits par courrier postal adressé à MSD France, 34 avenue Léonard de Vinci, 92418 Courbevoie cedex, à l'attention du Pharmacien Responsable.